PARIJS

FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER-BICHAT

Année 1973 N° 108

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)
PAR

Daniel BÉNARD
(interne du Centre Hospitalier de Nevers)
né le 12 juin 1947 à Villejuif

Présentée et soutenue publiquement le 1973

DONNÉES IMMUNOLOGIQUES ACTUELLES DANS LES AFFECTIONS RESPIRATOIRES

Président : M. J. TURIAF, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER-BICHAT

Année 1973 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)
PAR

Daniel BÉNARD
(interne du Centre Hospitalier de Nevers)
né le 12 juin 1947 à Villejuif

Présentée et soutenue publiquement le ..... 19.....

DONNÉES IMMUNOLOGIQUES ACTUELLES DANS LES AFFECTIONS RESPIRATOIRES

Président : M. J. TURIAF, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MES PARENTS, A MES GRANDS-PARENTS,

A TOUTE MA FAMILLE,

A MA FEMME.

A notre président de thèse :

Monsieur le Professeur J. TURIAF

pour l'accueil qu'il a réservé à cette étude.

A Monsieur le Docteur MARLAND

pour sa bienveillance et les précieux conseils qu'il a bien voulu nous prodiguer dans l'élaboration de ces lignes.

A Madame le Docteur J. SOULIER,

A Monsieur le Docteur J. TOULOUSE

qui nous ont facilité la préparation de ce travail.

P L A N

DONNEES IMMUNOLOGIQUES ACTUELLES DANS LES AFFECTIONS RESPIRATOIRES

INTRODUCTION

Chapitre I Les Concepts immunologiques

A - L'antigénicité

- définition
- réactions immunitaires
- les hypersensibilités (classification de Gell et Coomb)

B - L'antigène

- définition et structure
- destinée de l'antigène dans l'organisme

C - L'anticorps

- définition, lieu de production
- condition d'apparition et mécanisme de formation
- structure

D - Frontières et limites

- les frontières de l'allergie
- la notion de tolérance immunitaire

Chapitre II Les atteintes des muqueuses respiratoires

A - Caractères communs de ces manifestations

B - Spécificité des atteintes des voies hautes

- allergie naso-sinusienne : rappel clinique et un peu de physiopathologie.
- allergie laryngo-trachéale : rappel clinique et un peu de physiopathologie.

C - L'asthme

a - les différents asthmes (aspects étiologiques)

b - étude de l'asthme allergique : généralités, historique.

1 = période infra-clinique

2 = crises discontinues

3 = asthme à dyspnée continue

4 = complications

D - La réaction précoce de type anaphylactique et à réagines (type 1)

a - historique (Richet et Portier)

b - la réaction antigène-anticorps du type 1

1 = schéma

2 = mécanismes

3 = substances libérées et action de celles-ci

4 = application

E - Classification de l'asthme et de ses équivalents

Chapitre III Les atteintes parenchymateuses

A - Caractère de ces manifestations et énumération des maladies

B - La réaction semi-tardive à précipitines (type 3)

a - historique (Arthus)

b - la réaction antigène-anticorps de type Arthus (type 3)

= schéma et mécanisme

= classification de ces anticorps et les immuno-globulines

C - Le poumon de fermier

- historique
- rappel clinique et thérapeutique
- physiopathologie

= anatomo-pathologie

= pathogénie

D - Le poumon des éleveurs d'oiseaux et les maladies apparentées

- clinique
- anatomo-pathologie et pathogénie

E - Syndrome de Löffler

F - Aspergillose

Chapitre IV Limites et discussions

A - Réactions cytotoxique et le syndrome de Good-Pasture

B - Les réactions tardives et différées

C - Pneumopathies pouvant être rattachées à ce groupe

D - La sarcoïdose

E - Les maladies "auto-immunes" d'expression pulmonaire

Chapitre V Les aspects pratiques

A - La clinique

B - L'enquête étiologique

a - les tests de provocation

1 test cutané

2 réponse des tests cutanés

3 autres tests de provocation

b - les tests immunologiques

C - Les aspects thérapeutiques

a - éviction de l'allergène

b - désensibilisation

c - traitement anti-allergique

d - traitement des facteurs non-allergiques

D - Récapitulation selon les mécanismes physiopathologiques connus

Conclusions

I N T R O D U C T I O N

Pasteur Vallery-Radot avait beaucoup insisté sur les différentes étiologies de l'asthme en essayant surtout d'opposer les asthmes allergiques aux asthmes non allergiques. L'immunologie faisait alors son entrée officielle dans la pathologie respiratoire. Depuis, la place de l'allergie n'a cessé de croître.

L'asthme, les rhinites spasmodiques ont ainsi trouvé des explications physiopathologiques qui faisaient appel à des notions appartenant à la science "immunologique". Les gros traités de médecine de la dernière décennie désignaient comme pneumopathies "irrégulières" des affections rattachées aujourd'hui à des mécanismes allergiques (P. Bourgois). D'ailleurs, à la suite de la description du syndrome appelé "poumon de fermier", de très nombreuses pneumopathies par hypersensibilité ont été décrites, et devant leur nombre sans cesse croissant, un auteur anglais compare celles-ci "aux démons" contenus dans la boite de Pandore et qui n'en sont pas encore sortis.

Le plan de ce travail s'inspire de la classification de Gell et Coombs (1964) qui distingue 4 types d'hypersensibilités. L'asthme, les allergies de la sphère O.R.L., le poumon de fermier, les pneumopathies par inhalation d'antigènes de natures très variables, une forme d'aspergillose, certaines étiologies du syndrome de Löffler, peuvent être rattachés à l'une ou plusieurs de ces classes.

D'autres, comme la sarcoïdose, les viroses, certaines mycoses, les cancers ont des rapports plus lointains, mais leur aspect immunologique mérite une ébauche de classification, certes provisoire, dans le cadre fixé par Gell et Coombs.

.../.

Après la revue des concepts immunologiques fondamentaux, la place de l'immunologie dans les bronchopneumopathies relevant d'un mécanisme probable d'hypersensibilité, est étudiée.

Malheureusement, en 3 ans, l'immunologie, science neuve et à la dimension de la recherche mondiale, s'est enrichie d'une dizaine de nouvelles revues supplémentaires à celles préexistantes. Il est clair qu'il a fallu limiter la documentation et nous nous sommes cantonnés, à quelques exceptions près, à l'étude des auteurs français ou anglais dont les ouvrages ont fait l'objet d'une publication en langue française.

C H A P I T R E I-

LES CONCEPTS IMMUNOLOGIQUES

A. L'antigénicité

On définit l'antigène par sa double propriété de faire apparaître des anticorps spécifiques et de réagir in vitro avec eux. Cette définition est étendue aux molécules et aux cellules qui déclenchent la réaction immunitaire purement cellulaire.

Mais, plus généralement, on définit l'antigénicité comme les conditions qui rendent une molécule capable de faire apparaître une réaction immunitaire spécifique, soit lors du premier contact, soit lors de la réintroduction de l'antigène (réaction secondaire). Sont incluses dans cette définition, les réactions in vitro et in vivo avec les produits de la réaction immunitaire. Il apparaît que tous ces aspects de l'antigénicité ne sont probablement que la conséquence d'une réaction spécifique entre la molécule antigénique et le site spécifique cellulaire.

a. Les réactions immunitaires.

Une molécule, une cellule pénétrant dans un organisme peuvent déterminer une réaction immunitaire (17 11): il en existe, en réalité, deux types :

- la réaction avec anticorps circulants, identifiés, caractérisés, mesurés dans le plasma par l'apparition des globulines particulières dont l'étude est ébauchée plus loin.
- la réaction seulement cellulaire ou encore d'hypersensibilité retardée qui aboutit à la production d'une population de lymphocytes ayant une affinité spécifique pour la molécule qui les a fait apparaître.

.../.

Ces deux types de réaction, lors d'un nouveau contact antigénique sont le plus souvent bénéfiques (immunité acquise vis-à-vis de l'antigène) mais elles sont susceptibles chez certains individus (dits "allergiques") d'être nocives. Ce sont les hypersensibilités.

b. Les hypersensibilités (6)

Elles sont donc la conséquence de la liaison in vivo antigène-anticorps au moment de la réintroduction de cet antigène.

A la suite de Gell et Coombs, il est possible de distinguer quatre types de réactions (6)

TYPE 1 : réaction anaphylactique et atopique
- l'anticorps humoral sensibilise les tissus par fixation sur les cellules.
- l'antigène s'unit à l'anticorps fixé.
- cette liaison provoque la libération de substances intermédiaires, (dont l'histamine) qui déterminent inflammation et contraction du tissu cible.

TYPE 2 : réaction cytolytique
- l'haptène se combine en surface avec une protéine constitutive de la cellule et l'anticorps se lie à l'antigène fixé.
- l'agglutination est ainsi provoquée et le complément induit leur lyse.

TYPE 3 : lésions tissulaires par complexe antigène-anticorps histotoxiques (Arthus)
- l'antigène et l'anticorps forment des complexes circulants qui précipitent sur les endothéliums vasculaires.
- des lésions tissulaires après agrégation plaquettaire et leucocytaire sont ainsi déterminées.

TYPE 4 : réaction retardée de type tuberculinique
- l'antigène est absorbé par les tissus
- un facteur immun de nature hypothétique est présent à la surface des cellules lymphocytaires; il entraînerait des modifications spécifiques des cellules mononucléées attirées électivement vers l'antigène réintroduit et responsable des lésions inflammatoires retardées.

.../.

ALLERGIES - CLASSIFICATION GELL-COOMBS

(allergie hémolytique exclue, type II)

	TYPE I	TYPE III	TYPE IV
Eclosion des symptômes	immédiate 10 à 30 mn.	semi-retardée 6 à 16 heures	retardée 48, 72 heures plus
Antigènes	protéines polyosides haptènes	protéines polyosides	parasites, agents microbiens, protéines avec ou sans adjuvants
Anticorps type	circulant (ig.E) faible quantité réagines	circulant (ig.G) forte quantité précipitines	non décelable ?
Transmission passive par... Durée	sérum quelques jours	sérum quelques heures	lymphocytes des jours,desmois
Terrain	atopique	pas nécessairement atopique	pas nécessaire
Mécanisme	libération d'histamine et d'autres substances	agrégation plaquettaire et leucocytaire libération enzymes lysozomiaux	phénomènes cellulaires et bouffées inflammatoires.
Lésion histologique	inflammatoire fugace	inflammatoire + nécrose fibrinoïde	exsudation nécrotique + cellules mononucléées
Maladies déterminées (appareil respiratoire)	asthme, allergie naso-sinusienne	bronchopneumopathies allergiques type poumon de fermier mycoses parasites	allergie microbienne et virale
Maladies des autres appareils	urticaires et eczémas	maladie sérique et vascularite allerg.	dermites de contact rejet d'homo-greffe mal. auto-immunes

Cette schématisation rigide ne veut pas enfermer dans un cadre physiopathologique des maladies différentes comme l'asthme et la tuberculose, mais elle permet d'approcher les mécanismes immunitaires de l'homme.

Avant d'aborder le tableau récapitulatif ci-après, remarquons que la notion de terrain est capitale pour la détermination des symptômes du type 1. C'est le terme d'atopie, proposé en 1923 par Coca et Cooke, qui désigne une telle prédisposition (atopie = étrangeté) (4).

La connaissance que l'on peut avoir de chacun de ces mécanismes sera exposée avec chacune des maladies structurant les différents chapitres.

B. L'antigène

Il entraîne la formation des anticorps par des cellules dites immuno-compétentes de l'organisme récepteur. De très nombreux travaux (9, 13, 12) menés par Owen, Medawar, ont démontré le pouvoir d'identification de ces cellules vis-à-vis des substances étrangères ou non à leur propre organisme. Ainsi apparaît la notion de tolérance immunitaire établie à l'égard de ses propres substances ou de celles introduites très tôt dans la vie (foetale). En revanche, les substances étrangères suscitent la production des anticorps.

- Structure chimique

  Les protéines sont les meilleurs antigènes naturels. Leur structure primaire par sa richesse en certaines séquences, les structures secondaires, tertiaires, et quaternaires entrent dans la paroi antigénique. On rencontre aussi des polysaccharides (le dextran est le plus simple). Le rôle des lipides est moins bien défini. En fait, la complexité des antigènes est la règle en pathologie allergique et c'est souvent une "mosaïque d'antigène" qui constitue la substance étrangère (17). Cependant de très nombreuses substances de structure simple sont capables de devenir antigéniques : haptène.

.../.

Sur le plan biochimique la liaison antigène-anticorps se fait à partir d'une complémentarité moléculaire très poussée et c'est la notion clé-serrure (P;Erlhich) qui rend le mieux compte du mécanisme.
La force antigénique d'une substance est très variable d'un élément à l'autre.

- Destinée de l'antigène.
Elle a été étudiée récemment par antigène radio-actif (17) : introduits par différentes voies (la voie aérienne seule nous préoccupe), ils gagnent les voies lymphatiques dans lesquelles ils entrent en contact avec les cellules reticulohistiocytaires et sont absorbés par les cellules phagocytaires.
Les moyens de pénétration dans l'arbre respiratoire se font par le courant gazeux des échanges ventilatoires : les fines particules contenant les antigènes peuvent être arrêtées dans leur progression à deux niveaux :

  - au niveau trachéo-bronchique : la secrétion bronchique faite de protéines et d'enzymes et d'autre part de mucines, peut par sa qualité contribuer au renforcement des mécanismes de défense humoraux et cellulaires (7).

  - au niveau alvéolaire : le macrophage alvéolaire est particulièrement adapté à la défense de l'alvéole. C. Voisin (16) décrit l'afflux considérable des cellules mononuclées au niveau de l'interstitium pulmonaire après inhalation des aspergillus fumigatus, candida albicans et micropolyspora faeni (agent du poumon de fermier).Les cellules macrophagiques montrent des signes de souffrance à l'intérieur des organites. Ceux-ci sont digérés et disparaissent sauf avec Micropolyspora faeni; cette persistance locale peut contribuer à expliquer des réactions locales immunologiques du poumon de fermier (nous y reviendrons).

.../.

C. L'anticorps

La cellule immunocompétente est définie par ses propriétés de réponse au contact antigénique : elle provoque le développement d'une réaction spécifique soit par formation d'anticorps capables de se fixer sur l'agent immunogène, soit par leur propre réactivité (dans l'hypersensibilité retardée du type 4).

Le rôle des macrophages reste mal défini mais ce sont eux qui amènent l'antigène devant les cellules immunocompétentes : plasmocytes et lymphocytes. Celles-ci, d'origine mal expliquée, seraient capables de secréter des anticorps spécifiques (17).

- Leur condition d'apparition :
  Les anticorps se développent dès l'introduction de l'antigène avec un certain temps de latence ; en faible quantité au premier apport, une réintroduction entraîne l'ascension rapide et intense du taux de ceux-ci.

- Le mécanisme de formation :
  Il demeure hypothétique avec les deux théories qui s'affrontent l'une où de nouvelles capacités de synthèse seraient possibles, l'autre où de multiples clones pré-adaptés aboutiraient rapidement à l'anticorps recherché. (12)

- Leur structure : (17, 12, 10)
  Elle a suscité de très nombreux travaux. Malgré la diversité des anticorps circulants, ils présentent de remarquables analogies (15) Sans détailler ici leur structure, il est rappelé que l'immuno-électrophorèse permet de les grouper en différentes familles sous des traits de précipitation distincts.

Ces immunoglobulines (les anticorps) sont des molécules composées de chaînes lourdes, spécifiques de la classe et de la sous-classe, et de chaînes légères communes à toutes les classes. (Les chaînes lourdes possèdent des sites antigéniques propres à chaque classe. Les chaînes légères sont de type Kappa ou lambda).

La protéolyse enzymatique permet d'obtenir deux grands types de fragments. L'un f(ab) constitué par la région variable des chaînes légères et des chaînes lourdes, forme le site anticorps de la molécule. L'autre f(c) composé de la moitié terminale des chaînes

.../.

lourdes est constant et assure les autres fonctions biologiques de la molécule, à savoir, la fixation du complément, le transfert placentaire, le caractère cytophile et le métabolisme particulier de chaque immunoglobuline.

Les cinq classes d'immunoglobulines IgG, IgA, IgM, IgD, IgE, correspondant à des chaînes lourdes différentes ont des propriétés dont l'essentiel est dans le tableau suivant.

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Taux sérum adulte normal (mg/ml) - moyen - extrêmes	 11,7 6,5-17	 2,2 1-4	 1,2 0,5-2,2	 0,025 0,003-0,14	 0,0003 0,0001-0,0014
Constante de sédimentation	7 S	7 S (+polymère 9 à 17 S)	19 S	7 S	8 S
Poids moléculaire	155 000	170 000	900 000 (5x180 000)	155 000	195 000
Glucides totaux (mg p. 100)	2-3	5-10	8-12	11	10
Allotypes Gm Inv	+ +	- +	- +	- +	- +
Demi-vie (jours)	24 (sauf IgG3)	6	5	3	?
Synthèse (mg/kg/jour)	42	21	4	0,4	?
Distribution intravasculaire (%)	44	40	70	73	?
Secrétions exocrines		++			
Fixation du C'	+ (sauf IgG4)		+		
Transfert placentaire	+ (sauf IgG2)				
Anaphylaxie cutanée passive Réagines	+ (sauf IgG2)				+ ++

in structure et activité des immunoglobulines Seligman (15)

.../.

Au cours de l'étude des différents types d'hypersensibilité, nous reviendrons sur les mécanismes connus actuellement qui font intervenir les immunoglobulines. Les plus récentes sont les IgE, isolées pour la première fois en 1965 dans un myélome humain par Bennich et Johanson (2). Dès 1966, Ishizaka les a rattachées au phénomène d'Arthus (8). Depuis de nombreux travaux ont été consacrés à cette classe (voir chapitre 2 - d).

D. Frontières, Rapports et Discussion

L'étiologie allergique est invoquée dans la physiopathologie de nombreuses maladies de l'appareil respiratoire mais elle demeure hypothétique en dehors des maladies où elle est démontrée par des tests de provocation et certaines épreuves immunologiques. Ainsi les atteintes des muqueuses respiratoires à savoir, l'asthme, les allergies naso-sinusiennes et laryngo trachéales reconnaissent fréquemment une étiologie allergique. Les atteintes parenchymateuses (le poumon de fermier en est le chef de file) sont entrées dans un cadre nosologique précis. Mais les frontières sont mal définies notamment dans le chapitre de la "pathologie d'environnement" : ainsi le poumon, organe-cible, développe des réactions peu différentes qu'il s'agisse d'une agression allergique, d'une irritation externe ou d'une infection.

La responsabilité hiérarchique devient alors difficile à établir. On parlera néanmoins d'asthme infectieux et d'asthme allergique.

L'allergie dans les maladies "auto-immunes", dans la sarcoïdose, dans les viroses, dans la tuberculose prend une place imprécise ; dans le quatrième chapitre, les notions actuelles seront abordées. Il ressort que ces maladies appellent à définir le concept fondamental de tolérance immunitaire : c'est la perte par l'organisme de la capacité de réagir immunologiquement à des substances ou à des cellules antigéniques dans les conditions usuelles. La tolérance de l'organisme à ses propres constituants réalise l'exemple le plus courant de tolérance spécifique. Elle s'est révélée au cours de ces dernières années être un phénomène très général, se manifestant pour toutes les espèces et tous les antigènes employés, soit à des doses faibles, soit à des doses très fortes ; plus facile à obtenir à un stade (14) précoce de développement, elle peut être réalisée aussi chez l'adulte.

La tolérance non spécifique est obtenue par une série de procédés qui tous s'attaquent aux populations lymphoïdes de l'organisme. Si les mécanismes de la tolérance restent mal connus, on peut dire que cet état est celui qui résulte du contact d'une cellule sensible avec un antigène lorsque, soit par absence de localisation convenable, soit par action d'un immunosuppresseur, la prolifération clonale de la cellule est abolie.

Ces maladies de la tolérance immunitaire ont été rapprochées de l'hypersensibilité retardée (type 4). Par ailleurs, des maladies pulmonaires sont récemment apparues à la suite de l'emploi des immunosuppresseurs : le poumon des immunodéprimés.

C H A P I T R E II

LES ATTEINTES DES MUQUEUSES RESPIRATOIRES

A. Caractères Communs de ces Manifestations

Le diagnostic de l'atteinte des muqueuses respiratoires en relation avec l'étiologie allergique répond aux trois normes d'unité de temps, de lieu, d'action.

Unité de temps :
Une pollinose ne survient qu'à la floraison des graminées, un asthme professionnel qu'au moment de l'exposition à l'allergène professionnel, l'allergie à la poussière qu'au moment de l'empoussièrement maximum dans la maison.

Unité de lieu :
L'asthme à la poussière de maison à l'intérieur des maisons, l'asthme pollinique lors de l'exposition aux pollens, l'asthme professionnel au lieu de la profession.

Unité d'action :
Chaque cause reproduit avec des variations mineures les mêmes effets : rhinite, toux spasmodique, asthme ...

Les caractères communs de ces manifestations permettent d'envisager une étiologie allergique qui est confirmée par l'identification d'allergènes retrouvés aux tests cutanés (cuti-réaction - intradermoréaction - épidermo-réaction), voire par d'autres tests qui demandent des mains expertes : test de provocation cutané, test de provocation per os, et enfin, test de provocation par inhalation très employé pour la confirmation d'asthme (19).

.../.

Les méthodes immunologiques de détection des phénomènes d'hypersensibilité ne seront pas détaillées ici mais citons la classique réaction de Prausnitz et Küstner (transmission passive de l'anaphylaxie cutanée), la détection des anticorps in vitro (immunoélectrophorèse), le test de transformation lymphoblastique, le plus récent et d'application courante (26, 37), introduit en France par Ky et Halpern.

B. Spécificité des Atteintes des Voies Hautes

Les muqueuses pituitaires et trachéales sont naturellement les premières en contact avec l'air inhalé et tout ce qu'il contient : pneumallergènes, agents microbiens et polluants.

L'allergie naso-sinusienne (18, 37)

Longtemps reversibles, les remaniements de la muqueuse deviennent durables : l'épithélium est hyperplasié, le tassement des couches cellulaires apparaît et la diminution du nombre des cils vibratiles aux points d'impact de l'allergène est notable. L'oedème et l'infiltration par des cellules inflammatoires et des granulations éosinophiles finissent de caractériser le tableau histopathologique de l'atteinte. La triade clinique rhinorrhée séreuse éternuement en salves, obstruction congestive nasale caractérisent la rhinite. Sa chronologie peut être saisonnière ou non. C'est la disproportion entre les causes et les effets qui frappe. Le caractère allergique avait été entrevu depuis longtemps.

Sur le plan physiopathologique, on admet qu'il ne s'agit pas d'une maladie d'organe mais de la localisation d'un phénomène allergique général ; le conflit antigène-anticorps se trouvant localisé au niveau de cette muqueuse richement vascularisée (18).

Nous verrons plus loin le mécanisme admis actuellement dans ces conflits immunologiques, mais avant d'en arriver à cette notion beaucoup de recherches avaient été entreprises, essayant de préciser le rôle de l'infection virale ou bactérienne : en effet, le conflit local s'estompe vite avec la surinfection et, en pratique, il est sûr que l'allergie fait le lit de l'infection.

.../.

D'où les nombreuses difficultés qui ne viennent que mêler les données étiologiques quand un facteur psychosomatique, hormonal ou climatique semble augmenter les risques tandis que le nombre d'allergènes n'est pas augmenté.

C'est ainsi que la notion de terrain devient primordiale et présente deux volets principaux :

- héréditaire : on retrouve des familles où la transmission des allergies respiratoires hautes est un fait courant. Le comportement similaire dans les sensibilisations des jumeaux homozygotes est admis par de nombreux auteurs mais non par tous.

- l'acquisition d'une allergie à la suite de contact répété avec l'allergène. Ce sujet se sensibiliserait alors lentement et progressivement : ce caractère a été établi dans certaines allergies professionnelles, gomme arabique où la sensibilisation atteint 90 % des sujets exposés. (J. Turiaf) (35)

L'Allergie laryngo-trachéale

Elle a aussi été décrite très anciennement. La clinique a les mêmes critères que l'allergie naso-sinusienne; la dysphonie et l'aphonie très brutales avec une toux spasmodique se voient après le contact avec l'allergène. Dans quelques cas, la violence de la crise est telle qu'une eclipse cérébrale peut s'ensuivre et faire errer le diagnostic (19).

L'individualité d'une allergie bronchique sans manifestation de type asthme a été étudiée : des bronchorrhées d'origine allergique se voient et une étiologie systématiquement virale ou bactérienne ne peut être envisagée devant une telle symptomatologie. La corrélation avec la bronchectasie est difficile à cerner et des travaux américains et français ont fait appel aux éléments neuro-végétatifs prédominant pendant la formation des lésions au cours de certains asthmes compliqués de bronchectasies (19). En fait, l'asthme représente la plaque tournante de l'allergie respiratoire.

./...

C. L'asthme

Par ses aspects dramatiques, récidivants et invalidants, l'asthme a toujours attiré l'attention du médecin. Galien, Arétée de Cappadoce, Paul d'Egine ont parlé d'obstacles par des humeurs des régions cartilagineuses des poumons. Van Helmont fut le premier à parler de spasme et T. Willis précise "spasmes bronchiques". Laennec, qui s'est plusieurs fois arrêté à ce problème dans son traité sur "L'auscultation médiate", écrit :
"De ces faits et de ces rapprochements, je crois pouvoir conclure "que la plupart des attaques d'asthme, quoique dues à plusieurs "causes, le sont principalement à une altération de l'influence "nerveuse".

C'est le 20ème siècle avec ses études épidémiologiques et la découverte de la science immunologique qui a fait cerner les difficultés. L'immunologie s'est emparée du facteur étiologique majeur de l'asthme mais sans pour autant tout éclaircir : c'est elle dont le langage traduit le mieux les mécanismes mais on est loin de penser qu'elle va dénouer les noeuds gordiens de la maladie asthmatique. L'infection représente avec les facteurs endocriniens et psychiques les trois autres piliers de l'étiologie (22). Loin de vouloir les ignorer, il est impossible dans le cadre de ce travail de développer ces aspects, mais il est nécessaire de ne jamais perdre de vue l'intrication de tous ces facteurs, même dans un asthme apparaissant allergique essentiellement.

a. Etude de l'Asthme Allergique

L'asthme allergique peut être défini comme celui dans lequel un allergène a la part de responsabilité unique, principale ou prépondérante.

Ses symptômes cliniques correspondent à ceux de l'asthme en général quelle que soit son étiologie.

Pasteur Vallery-Radot avait insisté sur le fait que l'asthme allergique était dominé par l'oedème bronchique, tandis que l'hypersécrétion et les spasmes étaient présents dans l'asthme non allergique. (22)

.../.

Après plusieurs années de difficultés nosologiques, il semble plus facile de regrouper des entités spécifiques de l'asthme allergique; son caractère évolutif mérite, par exemple, d'être individualisé. Certes, chaque allergique possède en propre ses facteurs personnels (capital génétique, structure psychologique, mode de vie, environnement, état du système hormonal) mais on peut, néanmoins, décrire le déroulement de l'asthme allergique en plusieurs périodes :

- période infra-clinique
- crises discontinues
- asthme à dyspnée continue

1. La période infra-clinique

Avant les premières manifestations fonctionnelles, l'étude des tests allergiques chez les sujets atteints de coryza isolé établit non seulement la responsabilité de l'allergène par des tests cutanés, mais encore montre une hypersensibilité bronchique fréquente à l'acétylcholine. Le passage au stade clinique se fait par des facteurs variables dont certains peuvent être évités. Cette période correspond au temps pendant lequel la "capacité asthmogène" va se confirmer et déboucher sur la crise discontinue.

2. La crise discontinue

Souvent précédée de toux spasmodique, de coryza, elle apparaît à la période de prédominance d'environnement allergique. La durée des crises discontinues est variable : tantôt toute la vie à intervalles de temps éloignés, tantôt au contraire précédant de peu l'installation d'un asthme à dyspnée continue. Mais dans la plupart des cas l'évolution se fait vers la dyspnée continue. Les facteurs allergiques ne sont pas les seuls qui déterminent cette titularisation : l'infection entre les crises tend à fixer le processus immunologique au niveau des bronches touchées.

3. L'asthme à dyspnée continue

Il s'est installé, souvent tardivement, avec des signes annonciateurs à type de dyspnée d'effort, d'expectoration témoin de la chronicité de l'infection.

./...

Les crises, au début, bien séparées s'imbriquent, ne cèdent plus totalement. Les facteurs infectieux et allergiques sont indissociables dans la genèse de la maladie.

4. Les complications.

Dominées à long terme par l'insuffisance respiratoire chronique, les complications de la crise paroxystique peuvent entraîner un état de mal asthmatique à partir d'une crise banale au début. Parmi les autres complications, celle du foyer parenchymateux non systématisé de type radiologique très variable évoque la lésion alvéolaire primitive allergique. Nous reviendrons largement sur cette allergie appelée à précipitines (type Arthus) qui peut survenir directement sans l'intervention obligée d'une obstruction bronchique. Hinson en 1952, (23) puis Pepys et Franckland ont montré le rôle d'aspergillus Fumigatus.

La pathologie des muqueuses respiratoires secondaire à une agression allergique a été regroupée en partie dans les phénomènes immunologiques de type anaphylactique et à réagines (type 1) : la réaction est décrite, ci-dessous, mais l'asthme ne saurait s'expliquer par ce seul mécanisme.

D. La Réaction Précoce de type anaphylactique et à réagines

a. Bref rappel historique de l'anaphylaxie générale.

Richet et Portier (31) rapportèrent, en 1902, l'expérience suivante en voulant protéger le chien contre une variété d'anémones de mer : l'actinie. Selon la notion d'immunité par les vaccinations, ils pensaient développer les défenses de l'animal. Après une première injection sans effet nocif, la seconde, au bout de trois semaines, provoquait un choc violent, dramatique, souvent mortel.

L'interprétation qu'en donnaient les auteurs était qu'une première injection "préparante" avait sensibilisé l'animal, la seconde injection "déchaînante" provoquait le choc anaphylactique (étymologie : contraire à la protection) et révélait, presque immédiatement, l'état d'hypersensibilité spécifique constitué en 3 semaines.

.../.

De nombreuses expériences ont démontré le rôle de la deuxième injection déchaînante après un temps minimum de sept à dix jours. Dale et Laidlow, en 1910, notaient la grande ressemblance des manifestations par l'injection d'histamine avec celle du choc anaphylactique. Plus tard, les possibilités de transferts passifs permirent de préciser les mécanismes de la réaction anaphylactique. L'anaphylaxie locale a précédé les importantes applications en clinique allergologique. (37)

La réaction locale antigène-anticorps s'inscrit sur la peau par la triade papule-oedème-erythème (celui-ci circonscrivant le tout). Prausnitz et Küstner (30) ont établi la possibilité de transfert passif de l'anaphylaxie cutanée en injectant à un sujet neuf du sérum de sujet sensibilisé. Une petite dose d'antigène correspondant, injecté au même endroit, entraîne une réaction typique d'anaphylaxie locale.

b. Les Mécanismes

Les différentes expériences ont affirmé le rôle des anticorps circulants cependant qu'était démontrée la nécessité d'une fixation tissulaire des anticorps. La nature de ces anticorps thermolabiles à 56°, non précipitant, ne déviant pas le complément, impossibles à retrouver par les méthodes de la sérologie habituelle est longtemps restée obscure. Classés dans le groupe des IgM puis des IgA, il a fallu la découverte des IgE par Ishizaka (24) pour que ces anticorps se voient assigner des caractéristiques précises (les réagines).

La notion d'anticorps homocytotropes, introduite en 1966 dans le langage immunologique définit et regroupe les anticorps capables de se fixer exclusivement sur les cellules d'une même espèce. Cette notion supportée par de nombreuses bases expérimentales a permis de découvrir chez le cobaye trois types différents d'anticorps homocytotropes (Renoux et de Montis) (32) :

- g1 thermostable, sensibilisant la peau pendant 3 à 4 jours
- g2 thermostable, sensibilisant la peau pendant 7 à 9 jours
- et un anticorps non g1 thermolabile dont l'action persiste 28 jours.

.../.

Ces notions de laboratoires ont permis d'inclure dans le groupe des IgE les réagines de l'homme encore que l'existence d'anticorps non IgE soit évoquée par Reid (28)

La fraction riche en réagines du sérum de sujets atopiques, fraction susceptible de donner après purification une réaction de Prausnitz et Küstner, est composée d'IgE.

Ishizaka et ses collaborateurs (24) ont préparé une fraction d'IgE qui donne une réaction cutanée passive chez le singe à la dose de 0,2 nanogramme alors que des doses vingt fois supérieures d'IgG en sont incapables.

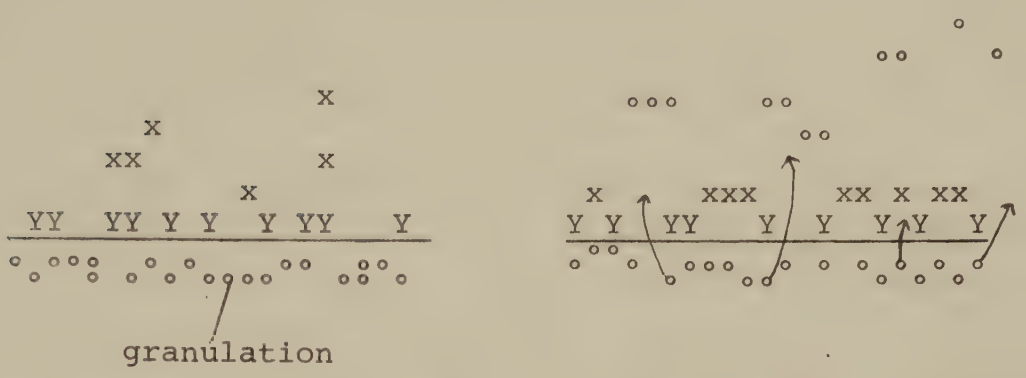
c. Mode d'Action

Le terme d'anticorps homocytotropes implique la fixation des anticorps sur des cellules cibles. Les techniques modernes immunologiques ont permis de localiser sur les mastocytes et sur les polynucléaires basophiles des sujets atopiques la présence des anticorps IgE (Ishizaka, 1966). Les médiateurs libérés par les mastocytes et les polynucléaires sont l'histamine, entrevue dès 1910 (Dale et Laidlaw) et les S.R.S. (slow reacting substances) dont on distingue trois types selon leur mode de libération : A - B ou C.

Quant aux autres substances sérotonines et kinines leur rôle est en revanche moins certain en l'absence de précipitation plaquettaire et de pertubation micro-circulatoire (Renoux, 32). Enfin, les prostaglandines semblent avoir un rôle encore mal défini.

Les mastocytes libèrent ces substances, pense-t-on, par dégranulation dont une représentation hypothétique est faite ci-dessous :

(antigène) libération d'histamine



a. les anticorps IgE sont fixés sur la membrane cellulaire.

b. la déformation induite par la formation antigène-anticorps déclenche la granulation.

(in "Revue du Praticien" n° 22 Septembre 1971 page 3344)

d. L'Application

Johanson a essayé de préciser les variations du taux des IgE dans l'asthme allergique (25). La limite supérieure de la normale (700 nanogr.) est dépassée par 63% de ces sujets atteints ; les autres immunoglobulines ont un taux normal. D'autres résultats sont encore trop récents et controversés pour être retenus.

Pour terminer ces quelques précisions sur les mécanismes immunologiques dans l'hypersensibilité immédiate, il faut signaler que des anticorps non IgE ont été retrouvés : ils sont précipitants et fixent le complément contrairement aux anticorps homocytotropes. D'autres, les anticorps bloquants décrits par Cooke paraîtraient responsables de la majorité des réactions d'agglutination passive avec des sérums de sujets allergiques (Renoux) (32).

.../.

E. Classification de l'Asthme et de ses équivalents

Coca et Cooke ont regroupé dans le cadre de l'atopie les manifestations cliniques suivantes (20) : le rhume des foins, l'asthme bronchique, les rhinites spasmodiques, les sinusites allergiques, les trachéites spasmodiques. En ce qui concerne l'asthme, de nombreux travaux ont démembré cette affection et la classification physiopathologique actuelle fait apparaître trois asthmes :

a. L'asthme atopique, le plus fréquent. Le stimulus immunologique induit des réactions de type I avec des mécanismes de type réaginiques ; d'autres stimuli, bien que non immunologiques, aboutissent à la même réaction (33). Cet asthme répond à des critères bien précis et, notamment, à l'aspect strictement normal du sujet entre les crises. Les formes moins nettes sont rattachées à ce groupe par trois tests : la dose d'acétylcholine qui déclenche un bronchospasme est nettement abaissée, la bronchographie lipiodolée montre une image en aspect de radis. Le traitement court par les corticoïdes entraîne une sédation totale.

b. Les complications de l'asthme relevant de l'addition d'une hypersensibilité de type III regroupent les données suivantes :
- exposition à un antigène donnant des précipitines.
- la présence d'infiltrats pulmonaires.
- les arcs de précipitation à l'immunoélectrophorèse
- tests cutanés positifs entre trois et six heures.

Les plus fréquents des antigènes rencontrés chez les asthmatiques sont d'une part des parasites et d'autre part Aspergillus Fumigatus.

c. L'Addition d'une hypersensibilité de type IV (voir chapitre 4) se traduit par l'apparition d'une dyspnée permanente au décours d'un ou plusieurs épisodes infectieux. La positivité des tests cutanés aux antigènes microbiens ou mycosiques (candidine) est de type retardé avec réaction focale d'aggravation ou d'amélioration. (33).

C H A P I T R E III

LES ATTEINTES PARENCHYMATEUSES

A. Caractères de ces Manifestations et Enumération des principales Maladies.

Pendant très longtemps, le phénomène d'hypersensibilité semi-tardive que représente l'expérience d'Arthus a été considéré comme expérimental. Les seules analogies cliniques étaient constituées par les accidents pseudophlegmoneux parfois observés à la réinjection de sérums thérapeutiques.

La réaction semi-retardée chez l'homme correspond à la sensibilisation liée à la formation d'anticorps précipitants, d'où le terme d'allergie à précipitines. A la suite des travaux de Pepys (1961) l'hypersensibilité respiratoire à précipitines est apparue entrer dans ce cadre (64) : la maladie du "poumon de fermier" en constitue le prototype. Il s'agit d'un accès de toux et de dyspnée n'ayant pas les caractères de l'asthme, d'autant qu'il s'accompagne de douleurs thoraciques et de fièvre. Ces crises apparaissent quatre à huit heures après la manipulation de foin. Le caractère semi-retardé est fondamental et s'apparente au phénomène d'Arthus dont nous allons voir les supports expérimentaux.

La responsabilité d'un antigène bien défini, inhalé par le malade a été précisée et démontrée (Pepys) (64).

Un grand nombre d'affections respiratoires, essentiellement dans la pathologie professionnelle, a été décrit : le caractère stéréotypé des crises, la présence d'une image pulmonaire évoquant une miliaire ou une pneumopathie interstitielle font rechercher une étiologie immunologique. Dans le tableau ci-dessous sont regroupées les principales maladies rattachées à ce mécanisme semi-retardé. La liste en est très longue et ne cesse de s'accroître.

.../.

MALADIES RELEVANT CERTAINEMENT OU PROBABLEMENT D'UN PHENOMENE D'ARTHUS RESPIRATOIRE		
NATURE DE LA MALADIE	NATURE DE LA POUSSIERE AGRESSIVE	SOURCE REELLE DE L'ANTIGENE
Aspergillose type Hinson-Pepys		Aspergillus parasite.
Poumon de fermier	Foin moisi.	Actinomycètes thermophiles.
Maladie des éleveurs d'oiseaux.	Déjections de pigeons et de perruches.	Antigène du sérum et des déjections.
Pneumopathie par prise nasale de poudre de post-hypophyse	Post hypophyse de porc ou de boeuf	Extrait pituitaire
Bagassose	Canne à sucre moisie	Actinomycètes thermophiles
Maladie des ramasseurs de champignons.	Poussières de champignons	Actinomycètes thermophiles
Pneumopathie de l'écorce d'érable	Ecorce d'érable	Cryptostroma corticale
Maladie des charançons	Farine de blé	Sitophilus granarius
Syndrome de Löffler	Parasites	Douve - Ascaris

MALADIES RELEVANT CERTAINEMENT OU PROBABLEMENT D'UN PHENOMENE D'ARTHUS RESPIRATOIRE (suite)

NATURE DE LA MALADIE	NATURE DE LA POUSSIERE AGRESSIVE	SOURCE REELLE DE L'ANTIGENE
Maladie des laveurs de fromage.		Penicillium caseï
Pneumopathie des ouvriers de l'industrie des détergents	Poussière d'une enzyme	Bacillus subtilis
Pneumopathie due à un système de conditionnement d'air		Actinomycète thermophile (Micromonospora vulgaris)
Subérose	Ecorce de chêne-liège	Inconnue
Maladie des infirmières approchant des varioleux	Squames de varioleux	Inconnue
Fièvre de canard	Plumes de canard	Sérum de canard
Insuffisance respiratoire des indigènes de Nouvelle Guinée	Toits de chanvre enfumés	Inconnue
Maladie des malteurs	Orge	Aspergillus clavatus Mucor mucedo A. Fumigatus
Bysinose	Coton	Réceptacle de la fleur de coton

Références : d'après J. Turiaf (71)

B. Réaction semi-tardive à précipitines (type 3)

Gell et Coombs ont rattaché le phénomène d'Arthus au type 3 de leur classification

a. Historique (Arthus)

En 1903, Arthus décrit l'expérimentation originale suivante : l'injection d'une protéine étrangère (sérum de cheval) à un lapin par voie sous-cutanée au même endroit à six jours d'intervalle provoque à partir de la quatrième injection une réponse érythémateuse et inflammatoire locale, qui réapparaît aux injections suivantes allant jusqu'à la nécrose. Les trois premières injections n'étaient suivies d'aucune réponse (41).

L'interprétation de ces phénomènes précise le rôle de stimulation banale antigénique des premières injections. Puis, dès qu'un taux d'anticorps suffisant s'est développé, l'injection de l'antigène déclenche des réactions inflammatoires ayant leur maximum quelques heures après l'injection. Ces réactions sont spécifiques du phénomène d'Arthus. La progression d'intensité de la réaction est proportionnelle à l'élévation du taux des anticorps précipitants.

Des modifications du protocole expérimental ont bien montré que la sensibilisation pouvait être obtenue par n'importe quel type d'antigène, notamment par adjonctiondans la patte du lapin, d'adjuvant de Freund. Contrairement à l'anaphylaxie locale le complément est indispensable : la décomplémentation in vivo de l'animal soumis aux injections inhibe la réaction d'Arthus (37).

La possibilité de transfert passif prouve l'existence d'anticorps circulants : ainsi l'injection de sérum d'animal sensibilisé à l'animal neuf par voie I.V. et de l'antigène par voie intra-dermique ; contrairement à l'anaphylaxie il n'est pas nécessaire d'observer un délai entre les deux injections (fixation tissulaire des anticorps dans l'anaphylaxie) pour voir apparaître la réaction.

.../.

b. La réaction (étude expérimentale et mécanisme physiopathologique)
Par les méthodes classiques de l'histologie, le phénomène d'Arthus est caractérisé par la présence de thrombus vasculaire, de dégénérescence de la paroi des vaisseaux avec soulèvement de l'endothélium après six heures en moyenne. Tous ces phénomènes sont bien différents de ceux de l'anaphylaxie où dominent oedème et vasodilatation.

Le rôle des polynucléaires a été largement prouvé par Humphey (1955) (51) puis par Cochrane (1959) ; l'ensemble des lésions réalise une image anatomopathologique très particulière par la prédominance des polynucléaires et de l'extravasation hématique. Les complexes antigènes-anticorps sont toujours retrouvés dans l'atmosphère péri-vasculaire mais l'infiltration cellulaire ne se produit pas avec l'extravasation si on réalise une déplétion artificielle en polynucléaires.

L'interprétation cinétique du phénomène d'Arthus permet de dégager les faits suivants (méthode récente par antigène marqué et anticorps précipitants fluorescents) : les anticorps circulants sont dans la lumière vasculaire alors que l'antigène apporté expérimentalement est à l'extérieur du vaisseau.

La formation du complexe précipitant active diverses fractions du complément :

- un premier groupe de fraction aboutit à la formation de thrombus local par agrégation plaquettaire.
- un deuxième groupe permet la traversée de la paroi vasculaire aux polynucléaires. Ceux-ci, outre leur action protéolytique propre, vont activer les systèmes de kinines qui contribuent à l'extension de l'inflammation (kallidine et bradykinine augmentent la perméabilité capillaire et contractent les fibres lisses).

Schématiquement, doit être retenu le rôle déclenchant de la formation de complexe antigène et anticorps initialement séparés par une paroi vasculaire et précipitant au niveau de celle-ci comme le prouve l'immunofluorescence (Renoux 66)

.../.

Ainsi apparaît la complexité du phénomène d'Arthus, mais on retiendra la formation du complexe antigène-anticorps initialement séparés l'un de l'autre par une paroi vasculaire : c'est lui qui possède un rôle déclenchant capital puisqu'ensuite rentrent en jeu successivement, complément, plaquettes, polynucléaires qui vont extérioriser le phénomène.

Classification des anticorps

Les anticorps mis en jeu sont ici des anticorps précipitants fixant le complément. Ils appartiennent à la classe des IgG et des IgM. Ils sont mis en évidence par les méthodes de précipitation sur gélose, type Ouchternoly. Certains auteurs ont signalé le rôle possible d'anticorps IgE (type Homocytotrope pour expliquer le déclenchement de la réaction : in Renoux (66)

C. Le Poumon de Fermier

C'est le prototype des affections parenchymateuses se classant dans le groupe type Arthus.

Cette affection était connue des vieux cliniciens comme Ramazzini qui, en 1713, la décrivait chez les mesureurs et les semeurs de grains. En 1932, Campbell en fait une description précise. Depuis les observations sont devenues fréquentes. C'est Pepys (1961) qui, le premier, étudia à fond les aspects immunologiques de cette affection. De réputation rare en France, elle s'est avérée assez fréquente dans les milieux ruraux. Les régions froides et, surtout si l'été précédent a été pluvieux, sont les pourvoyeuses de ces accidents d'Octobre à Mai.

Molina distingue volontiers deux tableaux cliniques (56)

1° Les accidents aigus

Huit à dix heures après la manipulation de foin moisi, apparaissent fièvre, frissons, lassitude et surtout une importante dyspnée pseudo-asthmatique. En fait les signes cliniques révèlent la présence de râles fins, humides mais avec peu de signes bronchitiques.

La radio pulmonaire montre une dissimination de micronodules très fins, de taille inférieure à 1mm. régulièrement répartis dans les deux champs pulmonaires. Des aspects réticulo-micronodulaires peuvent se voir.

L'étude biologique permet surtout d'éliminer d'autres affections d'expression clinique et radiologique proche ; l'exploration fonctionnelle est en faveur d'un syndrome restrictif avec un trouble de la diffusion alvéolo-capillaire. Quant au test à l'acétylcholine il élimine l'asthme.

L'étude immunologique précise la négativité aux tests cutanés (pneumallergènes courants). Les études très poussées de Pepys (1962) et de ses collaborateurs (64) ont établi la présence d'anticorps "anti-foin moisi" dans le sérum du malade.

.../.

Ils sont mis en évidence par la méthode de double diffusion d'Ouchternoly ou par immunoélectrophorèse. Or, le foin moisi contient une quantité prédominante de microorganismes du type thermopolyspora-polyspora. Mais Biguet et Voisin (1971) ont décrit d'autres actinomycètes qui sont également en cause (43, 1971). Il est probable que la liste ne soit pas close.

2° Les accidents chroniques

La répétition des crises, parfois même minimes, aboutit à la longue à un tableau d'insuffisante respiratoire chronique. C'est souvent avec une arrière-pensée de bronchite chronique qu'on entreprend les examens capables d'étayer le diagnostic. Malheureusement, l'évolution vers la fibrose respiratoire est alors fréquente et ses complications dominent le pronostic.

Le traitement relève essentiellement des mesures prophylactiques de tout travailleur agricole appelé à manipuler du foin moisi et humide. En présence de poussées aigues, on utilise la corticothérapie et les antibiotiques s'il y a surinfection. Dans plus de la moitié des cas, l'évolution se fait vers un retour à la normale (Molina 56)

Principaux aspects physiopathologiques.

L'anatomie-pathologique a permis une première approche des mécanismes développés au niveau pulmonaire : la biopsie pulmonaire a fait vérifier in vivo la présence d'une granulomatose interstitielle diffuse, une augmentation des cloisons interalvéolaires et des tissus péri-bronchiques. Venant interrompre les épaississements de véritables nodules à tatouage anthracosique entourés par des couches de leucocytes, l'existence de nombreux plasmocytes et l'aspect général des lésions permettent d'évoquer un processus immunologique local.

L'étude et la culture de biopsie pulmonaire ont permis d'obtenir des colonies de thermopolyspora-polyspora.

.../.

Les spores inhalés par l'agriculteur pénètrent jusqu'au niveau des alvéoles où, agissant en qualité d'antigènes, elles déclenchent la formation d'un granulome épithélioïde et d'anticorps précipitants. Les auteurs s'accordent pour attribuer au conflit antigène-anticorps la responsabilité des lésions ainsi qu'il a été détaillé précédemment (voir mécanisme du phénomène d'Arthus).

Le rôle de l'antigénicité de thermopolyspora-polyspora a été étudié par Pepys (63). Il en a conclu que les antigènes de thermopolyspora-polyspora sont apparentés aux précipitines retrouvées dans le sérum des malades.

La quantité de ces précipitines est en rapport avec les manifestations de la maladie chez les sujets qui en sont atteints ; le grand pouvoir antigénique de ces actinomycètes a été confirmé par Jenkins et Pepys avec l'étude de la "fièvre des bovins", équivalent chez l'animal du poumon de fermier. C'est ainsi un modèle expérimental précieux (62).

Quant aux mécanismes intimes de l'antigénicité, pour Biguet, deux facteurs distincts et associés interviendraient : d'une part, le spore et d'une autre, les produits du métabolisme :(43)

> le spore en pénétrant dans l'alvéole pulmonaire agit non seulement comme un corps étranger mais aussi en favorisant la focalisation de la réaction d'hypersensibilité déterminée par les précipitines, suscitée par l'introduction des substances métaboliques dans le poumon. Ceci s'expliquerait par le fait que l'antigène métabolique serait véhiculé en quantité non négligeable dans le poumon par les poussières du substrat sur lequel l'actinomycète s'est développé.

.../.

D. Poumon des Eleveurs d'Oiseaux.

Sous ce titre exotique se cache toute une pathologie nouvelle que des études systématiques ont démembrée. Actuellement, trois grands groupes d'affections sont connus :

- les maladies infectieuses dont l'ornithose et la tuberculose sont les mieux étudiées : mycobactéries atypiques (mycobacterium avium) mises en évidence par Gernez-Rieux et ses collaborateurs (46).
- les parasitoses avec l'histoplasmose et la cryptococose ou torulose.
- les maladies allergiques, objet de notre étude, se subdivisent encore en deux catégories :
  - les manifestations respiratoires de type réaginique (type I)
  - les manifestations liées à une hypersensibilité semi-retardée.

a. Manifestations de type réaginique :
Leur expression clinique s'appelle rhinite, trachéite, voire asthme. Des travaux récents (Voorhorst, Pepys, Cunnington) (58) ont retrouvé avec certitude l'allergène contenu dans les plumes (constituant la matière première de la literie). Il s'agit d'une série de "mites" ou en termes de spécialistes d'arthropodes chélicères de la classe des Arachnides (Acariens). La chaleur humide du matériel de literie entraîne leur pullulation. Il existe une corrélation étroite entre les résultats des tests cutanés à la poussière de maison et aux "mites" citées ci-dessus. (Molina, 58). Aucune désensibilisation n'a encore pu être obtenue.

b. Manifestations d'hypersensibilité semi-retardée.
Elles rentrent précisément dans le cadre de ce chapitre des manifestations parenchymateuses.

.../.

L'étude clinique met en évidence une dyspnée d'effort avec ou sans fièvre quelques heures après l'exposition aux plumes. Des râles crépitants aux bases, une image radiologique ressemblant à celle du poumon de fermier (réticulo micro ou macronodulaire) constituent les signes objectifs. L'exploration fonctionnelle révèle les mêmes troubles de l'hématose : restriction et troubles de diffusion.

L'évolution dépend de l'ancienneté de l'atteinte mais souvent la corticothérapie améliore ou fait disparaître les perturbations.

Comme dans le poumon de fermier, l'immunologie met en évidence la spécificité de la maladie :

- les tests cutanés sont positifs cinq heures après.
- l'inhalation d'extraits de plumes permet de retrouver les désordres initiaux.
- quant aux tests sérologiques l'immunoélectrophorèse fait apparaître des arcs précipitants aux antigènes aviaires.

c. Physiopathologie

La maladie des éleveurs d'oiseaux est la conséquence d'inhalations répétées d'antigènes dont la nature n'est pas toujours précise. Le sérum contenant des anticorps forme en grande quantité des complexes antigènes-anticorps précipitants intra et péri-vasculaires. Une réaction inflammatoire s'ensuit avec libération du complément, infiltrations de polynucléaires et thrombus vasculaire (voir chapitre II-B-b). Ces lésions sont destructives et suivies de cicatrices fibreuses (42, 53, 58)

Les lésions anatomiques ont pu bénéficier d'une étude ultrastructurale (Basset La Crom et Decroix) qui confirme l'impression d'irréversibilité et note l'importance des altérations vasculaires (42, 35). Au microscope ordinaire, on retrouve l'aspect des granulomatoses pulmonaires avec l'existence de cellules granulomateuses sans caséum de type sarcoïde.

.../.

Après avoir cerné la pathologie liée à l'inhalation d'antigènes organiques, il faut faire une place à la liste, qui s'allonge tous les jours, des maladies pulmonaires en rapport avec des antigènes des horizons les plus divers. Les phénomènes immunologiques semblent toujours les mêmes et on s'acharne à retrouver les antigènes responsables.

Un tableau synoptique reprend les caractères essentiels de chacun d'eux. (voir page suivante).

N O M	CLINIQUE	RADIOLOGIE	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
Poumon de fermier	Dyspnée, fièvre crépitants	Miliaire ou réticulo-micronodulaire	Granulome interstitiel
Eleveurs d'oiseaux Fièvre de canard	id.	id.	id.
Bagassose	id.	id.	id.
Ecorceurs d'érable	id.	id.	id.
Maladie du blé charançonné	id.	id.	?
Prise nasale de poudre post-hypophyse	id.	?	?
Maladie des champignonnistes	id.	id.	?
Subérose	id.	Variable	?
Mal. des goûteurs de thé, café.	id.	id.	?
Mal. de l'orge	Dyspnée	id.	?
Poumon des papous	id.	id.	?
Mal. des infirmières approchant les varioles	id.	?	?
Byssinose	Fièvre et dyspnée du lundi	Normale	Bronchite puis emphysème
S. de Löffler	Voir & suivant	...	
Aspergillose type Hinson Pepys	Q.S.	Q.S.	

EPREUVES FONCTIONNELLES	ETIOLOGIE	ANTIGENE	PRECIPITINES
Restriction alvéolo capillaire	Foin moisi	T.polyspora et actinomycètes thermophiles	Anti-T.polyspora et actino. thermophiles
id.	Plumes d'oiseaux et déjection	Antigène du sérum et des déjections	Anticorps précipitants.
id.	Résidu moisi de canne à sucre	Bagasse crue	Antibagasse et anti T.polyspora
id.	Moisissure de l'écorce d'érable	Cryptostroma corticale	Anticryptostroma corticale
?	Blé moisi	Sitophilus	Antisitophilus
?	Post-hypophyse porc, boeuf	Extrait pituitaire	.....
?	Engrais	?	?
id.	Liège	?	?
?	Café, thé	Agents acariens ?	?
?	?	?	?
id.	Toit de chaume moisie	?	Contre-extrait de toit de chaume
?	Squame des varioleux	?	?
Synd. obstructif	Lin, coton, chanvre.	Bactérie, spore poudre végétale (non fibreuse)	Anticoton

Références : Molina modifié (57)

E. Syndrome de Löffler

En 1932, à la suite des travaux de Löffler (68), il a été possible de différencier un syndrome "infiltrat labile et éosinophilie contemporaine" ; le cadre nosologique de ces affections était alors inconnu.

Bien que soumis à de grosses difficultés, le démembrement des circonstances étiologiques avait conduit certains auteurs (Turiaf) à distinguer quatre groupes de circonstances dans lesquelles le syndrome était rencontré (69, 70, 68)

- infiltrat pulmonaire d'origine parasitaire dont les ascaridioses, les douves, les anguillules et les ankylostomes sont les plus fréquents. Mais des parasites tropicaux sont aussi répertoriés.
- un groupe dit "allergique pur" dont l'observation d'Engel à Shangaï est le témoin avec "l'oedème printanier anaphylactique du poumon". Et, bien sûr, chez les asthmatiques les infiltrats pulmonaires.
- groupe accompagnant les maladies connues (P.A.N.....)
- enfin, les infiltrats primitifs.

Beaucoup d'auteurs ont tendance à comparer ces différentes étiologies au phénomène d'Arthus. Il semble que rien ne sépare l'infiltrat parasitaire de l'infiltrat allergique. Les signes radiologiques et histopathologiques sont semblables ainsi que les signes cliniques.

"Le dénominateur commun de ces affections serait l'allergie" (Turiaf). Pour cet auteur, le caractère allergisant des toxines parasitaires ne fait aucun doute mais la difficulté est d'identifier l'allergène responsable dans des extraits parasitaires complexes.

.../.

F. Aspergillose

L'aspergillose allergique représente une variété d'aspergillose à juste titre apparentée aux réactions pulmonaires par antigènes organiques (Hinson et Pepys, 61)

L'aspergillus, champignon très répandu, vit en saprophyte sur divers débris végétaux. La pénétration par voie pulmonaire est très fréquente, et va provoque schématiquement trois ordres de réactions (Chrétien, 47) :

- chez des sujets non atopiques : mégacytomes intra-bronchiques qui entraînent la formation de précipitines (d'ailleurs utilisées pour le diagnostic) mais sans à proprement parler de réaction allergique précoce ou tardive.

- chez des sujets atopiques une allergie banale avec anti-corps réaginiques et tests cutanés ou d'inhalation donnant des réponses précoces.

- chez des sujets atopiques une double réaction à réagines et à précipitines.

C'est à cette dernière éventualité que répond l'aspergillose allergique : fait d'un asthme sévère, le tableau clinique s'enrichit d'une éosinophilie élevée avec des pneumopathies à répétition. Des bronchectasies proximales sont repérées dans le territoire de survenue des épisodes pulmonaires. Des éléments mycéliens dans l'expectoration sont retrouvés (ce qui est banal). En revanche, les recherches de précipitines sont positives par les méthodes immunoélectrophorétiques tandis que des tests cutanés et d'inhalations sont aussi positifs.

La chronologie des phénomènes, la présence de précipitines spécifiques sont autant d'arguments pour rattacher cette affection aux réactions pulmonaires par antigènes organiques, à vrai dire entre l'allergie réaginique et l'allergie à précipitines semi-retardée. En effet, les mécanismes d'introduction de l'antigène sont différents : la source antigénique introduite de longue date va se développer dans les cavités néoformées de l'arbre bronchique et devient phénomène déclenchant des mécanismes allergiques.

.../.

C H A P I T R E IV

LIMITES ET DISCUSSION

A. La Réaction Cytotoxique et le Syndrome de Good-Pasture

Le type II de la classification de Gell et Coombs représente la réaction cytotoxique. La pathologie qui lui correspond est surtout du domaine de l'hématologie (accidents de transfusions incompatibles, cytopénies médicamenteuses).

L'haptène se combine en surface avec une protéine de la cellule (sanguine le plus souvent). L'anticorps circulant se lie à l'antigène et provoque l'agglutination des cellules porteuses. La lyse est provoquée par le complément.

Le syndrome de Good-Pasture associe une pneumopathie et une atteinte rénale : l'hémoptysie, la dyspnée, l'anémie grave se conjuguent à une hématurie, une albuminurie et une azotémie élevée. L'image radiologique est réticulée ou finement nodulaire. On retrouve une grande quantité d'hématies et de macrophages dans les alvéoles. Ce syndrome est souvent cité comme modèle du type II. Mac Combs (80), Charpin (74)

.../.

B. Les Réactions tardives et différées

Les grands traits de l'hypersensibilité retardée sont connus aussi bien chez l'animal que chez l'homme (type IV de Gell et Coombs).

Ce sont :

- la spécificité de la réaction
- l'absence d'anticorps décelables
- la transmission passive non par le sérum mais par les cellules du sujet sensibilisé.
- enfin, l'apparition tardive des symptômes locaux quarante-huit à soixante-douze heures après la réintroduction de l'allergène.

Les mécanismes impliqués sont encore hypothétiques mais le rôle des lymphocytes semble absolument primordial : ces cellules thymodépendantes "à longue vie" auraient pour celui-ci une affinité élective à la faveur soit d'un capital génétique héréditairement transmis aux cellules filles, soit d'une substance intimemént liée aux lymphocytes. Bloom (72), Lawrence (78).

Lawrence a pu obtenir le transfert passif de l'hypersensibilité retardée chez l'homme après leur destruction par congélation et décongélation successive ou par les ultra-sons ; il existerait, selon lui, un facteur de transfert à l'intérieur des cellules de nature inconnue.

Après la période de sensibilisation, la réintroduction de l'allergène responsable détermine l'afflux et l'accumulation au point d'injection de nombreuses cellules mononucléées selon des modalités inconnues. Certains auteurs (Ruddle, Waksman, Bloom et Bennet (72, 82) pensent que cette phase afférente comporte la reconnaissance par les lymphocytes de l'allergène qui les a sensibilisés.

.../.

Par la suite, un facteur d'immobilisation tiendrait les monocytes au point d'injection et aurait un effet cytotoxique propre. La transformation en macrophages faite à partir des cellules mononuclées aboutirait à la libération d'enzymes lysozomiaux responsables des lésions locales.

En résumé, le mécanisme peut s'écrire comme suit :

- l'antigène est absorbé par les tissus.
- un facteur immun de nature hypothétique présent à la surface des cellules lymphocytaires sensibilisées implique des modifications spécifiques des cellules mononuclées entraînées vers l'antigène réintroduit ; puis apparition des lésions inflammatoires retardées.
- les lymphocytes et les macrophages entourent le tubercule dans lequel la progression et la multiplication des B.K. est retardée (Mac Combs). (80).

C. Pneumopathies pouvant être rattachées à ce groupe.

De très nombreuses affections peuvent être classées dans ce groupe. La tuberculose en est le chef de file.

La pénétration et la multiplication du bacille dans l'organisme induit une allergie spécifique, qui se manifeste par une réaction d'hypersensibilité retardée. Les substances sensibilisatrices sont les bacilles (79).

Des mycoses du type histoplasmose ou coccidioïdomycose relèvent de mécanismes semblables à ceux décrits ci-dessus.

Les problèmes étiopathogéniques tant débattus de la sarcoïdose, du cancer broncho-pulmonaire et des maladies auto-immunes ont fait l'objet d'importantes études qu'il est impossible ici de détailler : le cancer broncho-pulmonaire ne représente qu'un cas particulier du conflit hôte-tumeur dont l'expression immunologique est aussi vaste qu'imprécise (Denoix 76).

.../.

D. La Sarcoïdose

De nombreuses études ont essayé de préciser les données immunologiques dans cette affection. Il est possible de résumer les quelques conclusions auxquelles sont arrivés les travaux :

- l'hypersensibilité immédiate est intacte et les doses d'anticorps circulants sont en accord avec les taux normaux (Yagle et Quin 81).
- en revanche, l'hypersensibilité retardée est inhibée assez fréquemment (l'ordre de 70% semble admis par tous).

La sarcoïdose exerce sur les tests cutanés une action empêchante et à la guérison la réaction positive ne retrouve pas sa fréquence initiale (Turiaf et coll. 87). L'anergie s'établit, le plus souvent, avec le début des manifestations. Le test de Kveim positif et l'anergie tuberculinique vont souvent de pair. L'interrelation de ces deux tests est soulignée par la coïncidence accrue. La fréquente négativité des réactions tuberculiniqúes ne saurait être un argument en faveur des liens étiologiques entre tuberculose et sarcoïdose et elle n'apparaît être qu'un élément de ce déficit. Brun et Perrin-Fayolle (73) ont constaté que le B.C.G. ne provoquait pas ou peu de virage chez ces sujets:

- les protéines totales sont souvent élevées (80 gr.l.) mais il n'existe pas de globulines anormales. L'augmentation porterait préférentiellement sur les Ig.M et les Ig.A.

- Tandis que la nature intime du mécanisme immunologique est ignorée, ce sont les lésions histologiques et les données chronologiques qui sont en faveur d'un mécanisme retardé (Saltier et J. Chrétien 83).

- La sarcoïdose est pour certains auteurs (Turiaf, Siltzbach) une maladie univoque, autonome, nosologiquement définie avec des critères biologiques formels et discriminatifs, tel le test de Kveim (87), et dont il faut rechercher une étiologie microbienne ou virale par exemple. Pour d'autres, la sarcoïdose réunit un ensemble de faits pathologiques dont l'unicité reste à démontrer.

.../.

En ce qui concerne les maladies auto-immunes d'expression pulmonaires, à savoir la pan-artérite noueuse, la sclérodermie, le lupus, les avis restent divergents :

- La P.A.N., la sclérodermie, le lupus peuvent être regroupés sous le vocable de vascularite pulmonaire et sont dotés d'une analogie avec le type III, sans que des preuves satisfaisantes soient fournies.

- Le poumon rhumatoïde a été constaté chez des sujets qui présentaient des arthrites et le facteur rhumatoïde.

Une pathologie nouvelle, liée à l'emploi des immunodépresseurs, n'est pas directement rattachée à ces mécanismes d'hypersensibilité. Elle met en évidence l'atteinte pulmonaire fréquente, d'origine infectieuse surtout, au cours des traitements immunodépresseurs. Le pronostic souvent mortel, est en rapport avec la résistance naturelle de l'organisme qui, par définition, est réduite. D'autres accidents non infectieux moins fréquents, posent le problème doctrinal fondamental entre le développement du cancer et l'immunosupression (Coury et Saltiel, 75).

C H A P I T R E V

LES ASPECTS PRATIQUES

Après la revue des données actuelles de l'immunologie dans les bronchopneumopathies, il semble souhaitable d'apporter un aspect pratique à ce travail par la description sommaire de l'examen du malade "allergique". Cette approche est faite en essayant d'intégrer les données physiopathologiques.

A. La Clinique

C'est la réaction brutale, inopinée, courte, explosive d'un organe-cible qui fait évoquer la possibilité d'un mécanisme allergique ; ceci est particulièrement net dans l'hypersensibilité immédiate et semi-retardée. Ces manifestations cliniques doivent faire l'objet d'une critique objective préalable afin d'éliminer les affections non allergiques de symptomatologie voisine. Il devient alors fondamental de rechercher la répétition des crises (de caractère à peu près semblable) dans les mêmes circonstances (de temps et de lieu) sans intervalle pathologique. Ainsi une unité d'expression dans "une unité de temps et de lieu" caractérise volontiers l'agression allergique (immédiate et semi-retardée).

- l'unité d'expression se recherche en essayant de dégager soit par l'observation directe (ce qui est rare), soit par l'interrogatoire (dans la très grande majorité des cas) le déroulement des signes :
  - les prodromes
  - les signes généraux, fonctionnels.

.../.

Le malade rapporte souvent de petites observations dont la valeur est précieuse : "la poitrine qui siffle dans l'asthme". La durée des symptômes est une constante.

En ce qui concerne la réaction retardée, l'expression clinique est beaucoup plus bâtarde, moins explosive, infiniment moins évocatrice et d'autres moyens bio-cliniques (tests tuberculiniques ...) sont autant d'éléments d'orientation.

- l'unité de lieu : la survenue des signes explosifs dans des lieux identiques est un point capital que le malade, d'ailleurs, précise souvent de lui-même. L'exposition répétée à des allergènes professionnels est aussi évocatrice. D'autres comme les rythmes saisonniers sont moins nets mais doivent être recherchés.

- l'unité de temps a été capitale pour étayer la notion d'hypersensibilité. Le délai après lequel l'expression clinique devient maximale est un élément précieux. La dyspnée de l'agriculteur n'apparaît que six à dix heures après l'inhalation des pneumallergènes. La crise paroxistique d'asthme isolée survient quelques minutes après l'exposition à un allergène.

B. <u>L'Enquête Etiologique</u>

Ainsi évoqué le diagnostic d'hypersensibilité a vu l'éclosion d'un grand nombre de moyens bio-cliniques pour affirmer l'origine de l'allergène.

Parmi les examens systématiques, l'éosinophilie sanguine a une réelle valeur quand elle est nette et en dehors des autres causes d'hyperéosinophilie. Le test de provocation et les tests sérologiques réalisent des moyens plus sûrs.

.../.

a. Les test de provocation

Un excellent moyen de reproduire l'action d'un antigène est d'essayer "à minima" l'action de celui-ci sur l'organisme. Entre des mains expérimentées, les accidents sont rares mais ils n'en restent pas moins possible. Les allergènes commerciaux sont obtenus à partir de traitements de la matière première pour éliminer le maximum de substances aspécifiques. Il existe des dilutions croissantes de produits qui obéissent à des conditions de stérilité, de pureté et de stabilité maximales (89).

Il existe plusieurs tests de provocation selon les voies d'abord :

- test cutané, sous-cutané et enfin test par inhalation.

Ces trois tests ont un intérêt en pathologie respiratoire :

1. Les Tests cutanés
   - les cuti-réactions pratiqués selon la méthode connue avec des concentrations croissantes. Une réponse positive s'enregistre avec un placard ortié d'au moins 7 mm. de diamètre.
   - les intra-dermoréactions (intradermique stricte) donnent des papules erythémateuses si la réponse est positive. Là aussi les dilutions croissantes sont employées.
   - les épidermo-réactions à l'aide de sparadraps adhésifs non allergisants. Avec une technique précise et une connaissance des faux positifs, l'interprétation permet de reconnaître une plaque d'eczéma en miniature pour la positivité.

2. La réponse des tests cutanés

   Les allergologues distinguent trois types de réponses locales aux tests :
   - réaction rapide (20 et 30 mn.) traduisant un mécanisme de type I réaginique tel qu'il a été décrit au chapitre II.
   - une réaction semi-retardée de type Arthus (6 à 8 h.)
   - une réaction retardée de type tuberculinique, notamment dans les allergies microbiennes.

   En dehors des réponses locales, des réponses focales sur l'organe-cible peuvent se voir mais sont rares. (déclenchement d'une crise d'asthme par les tests cutanés).

.../.

3. Les autres tests de provocation

Le test de provocation sous-cutané est utilisé pour les agents microbiens et mycosiques. A des doses croissantes par introduction sous-cutanée et sous surveillance stricte, on guette les réactions de surdosage.

Le test de provocation par inhalation comporte l'étude des réactions bronchiques déterminées par l'inhalation des pneumallergènes. Couplé à une exploration fonctionnelle respiratoire, il permet d'apprécier l'apparition du syndrome obstructif après inhalation d'acétylcholine : chute des volumes expiratoires maximaux secondes ou V.E.M.S. et du rapport de Tiffeneau (V.E.M.S./C.V.), tous chiffres étudiés par rapport aux sujets normaux. D'autre part, sa réversibilité à l'aleudrine a autant de valeur. Une dose liminaire déterminant la chute du V.E.M.S. est calculée (celle-ci est inférieure à 500 gammas dans l'asthme).

L'inhalation d'extraits de plumes et de déjection de pigeon a été réalisée pour l'étude du poumon des éleveurs d'oiseaux cinq heures après la fièvre, la dyspnée, la toux apparaissent Des témoins n'avaient aucune réaction (Molina, 57). Cet examen a des limites représentées par la coopération du malade, l'état des bronches, le degré d'infection avant l'examen. Mais son intérêt pour apprécier des états dyspnéiques expiratoires aux tests négatifs est certain (Wolfromm).

b. Les tests immunologiques

Parmi les nombreuses méthodes, les plus utilisées en matière d'hypersensibilité respiratoire sont l'immunoélectrophorèse de Grabar, la diffusion simple ou en double gélose d'Oudin et d'Ouchternoly et l'immunofluorescence. En fait, reposant sur le même principe, elles permettent de détecter le conflit antigène-anticorps. Ainsi toute une série d'anticorps précipitants aux divers antigènes sont retrouvés sur des arcs de précipitation. C'est en étudiant une très grand nombre de sérums suspects avec une très grande variété d'antigènes possibles qu'on a pu incriminer à thermopolyspora la responsabilité du poumon de fermier (Pepys, 95).

.../.

En revanche, dans les maladies hautement évocatrices d'une hypersensibilité, il n'a pas été possible d'affirmer le rôle d'un antigène.

L'immunoélectrophorèse est entrée dans la pratique courante en utilisant une batterie d'antigènes suspects. Les dosages quantitatifs des immunoglobulines restent cantonnés à la recherche (Seligman, 15).

Enfin d'autres tests méritent d'être cités pour leur intérêt dans les allergies médicamenteuses et alimentaires comme le test de Shelley et le récent test de transformation lymphoblastique : le test de Shelley exploite la richesse en histamine des basophiles de lapins (94). Le T.T.L. étudie la transformation des lymphocytes en lymphoblastes, lorsqu'ils ont été sensibilisés au préalable par le même antigène qu'on tente de mettre en évidence (KY, 91).

Ainsi peut être diagnostiquée une hypersensibilité tant humorale que tissulaire. Mais les résultats semi-quantitatifs ne permettent pas toujours d'apprécier la responsabilité de l'antigène, alors que la reproduction des symptômes morbides par les tests de provocation demeure fidèle et indispensable au diagnostic. Si l'intérêt de l'immunodiffusion n'est plus à souligner, en pratique on doit attendre de nouveaux progrès ainsi que d'autres techniques en immunologie.

.../.

C. Les Aspects Thérapeutiques.

L'éviction de l'allergène responsable constitue la méthode la plus simple de traitement de la composante étiologique allergique, mais elle n'est pas toujours connue d'une part, et d'autre part n'est efficace que dans les cas d'exposition accidentelle et fortuite. C'est le traitement dit "d'accoutumance spécifique" (Wolfromm) ou de désensibilisation qui est habituellement indispensable.

a. Eviction de l'allergène.

De nombreuses modifications dans l'environnement du malade peuvent être apportées. Sans parler de la suppression des objets ou produits de maison courants mais remplaçables, le problème des maladies professionnelles est plus important. De très grands progrès ont été réalisés dans la détermination des sites antigéniques et il est possible de supprimer une partie de ceux-ci en éliminant de simples impuretés. Par ailleurs, des mesures de protection individuelles (gants, masques, changements de climat ...) sont à recommander.

b. La désensibilisation.

Etablie de manière empirique, la désensibilisation a été tentée, mais la persistance des tests positifs et la récidive sont possibles si l'exposition allergénique augmente beaucoup. Ainsi le terme d'accoutumance spécifique est préféré (Wolfromm, 17).

Les indications dépendent de l'âge du sujet, d'une place prépondérante de l'allergie dans l'étiologie, de l'absence de complications. Faite avec une technique rigoureuse, elle consiste à injecter des extraits dilués de l'allergène dont l'extraction bénéficie de l'expérience et de la recherche dans de nombreux domaines. (89)

L'accoutumance spécifique par extraits aqueux se pratique selon des techniques différentes à doses croissantes ou constantes, minimales mais efficaces. Les résultats dépendent de la bonne indication du traitement de la composante étiologique.

.../.

c. Les traitements anti-allergiques dirigés contre les intermédiaires chimiques : antihistaminiques, A.C.T.H., corticoïdes.

Les antihistaminiques de synthèse sont largement employés dans les formes mineures. Les bases xanthiques (théophylline) provoquent un relâchement des fibres lisses bronchiques. La corticothérapie introduite en 1954 dans le traitement de l'asthme a modifié le pronostic de cette affection (Turiaf, 95), mais son emploi ne saurait être systématique car les risques secondaires représentent de réels dangers, dont l'ostéoporose, l'aplasie surrénalienne et l'assuétude sont les principaux.

Récemment, un produit nouveau a été utilisé : le disodium chromoglycate. Cette molécule semble s'opposer à la libération d'histamine par les basophiles et les mastocytes au moment du conflit antigène-anticorps par une action protectrice sur la granulation des cellules. Diverses études mondiales donnent au disodium chromoglycate (Lomudal $^{++}$) une efficacité satisfaisante, bien que les résultats soient irréguliers (90). Cette efficacité n'est que préventive dans les allergies réaginiques de type I, de même que dans celles du type III.

d. Le traitement des facteurs non allergiques.

Le traitement des organes-choc reste primordial avant même d'entreprendre une désensibilisation. La désinfection représente un temps essentiel à l'étage O.R.L. ou bronchique. Les antibiotiques maniés à doses efficaces en cure discontinue, avec un risque minimal de sensibilisation sont indispensables.
Des vaccins polyvalents peuvent prolonger utilement la désinfection bronchique (intrication de l'asthme type I purement allergique avec celui du type IV où l'agent infectieux représente une étiologie majeure). Enfin les autres composantes psychiques endocriniennes sont traitées.

.../.

D. Récapitulation selon les Mécanismes Physiopathologiques connus.

TYPE I

Allergie laryngo-trachéale, naso-sinusienne, asthme à dyspnée paroxystique.

Clinique	Crises paroxystiques, état normal entre les crises.
Diagnostic	Test cutané (réponse immédiate) Test à l'acétylcholine, éosinophilée, cède à la corticothérapie. Dosage des Ig.E (recherche).
Déductions thérapeutiques	Retrait du contage, accoutumance spécifique (désensibilisation), anti S.R.S. : antihistaminiques et corticothérapie.

TYPE II

(Syndrome de Goodpasture)

TYPE III

Poumon de fermier, des éleveurs d'oiseaux etc... maladies apparentées.
Complication de l'asthme, Löffler, aspergillose.

Clinique	Crise paroxystique sur organisme sensibilisé, anomalies entre les crises.
Diagnostic	Eosinophilie, test cutané, immunoélectrophorèse, test d'inhalation et de transformation lymphoblastique (recherche).
Déduction thérapeutique	Soustraire au contage, immunodépresseurs (corticoïdes).

.../.

TYPE IV

Tuberculose, maladies auto-immunes.

Clinique	Apparition tardive et durable de l'état pathologique d'expression variable.
Diagnostic	Test cutané à l'antigène (réponse tardive) Test de transformation lymphoblastique (recherche)
Déduction thérapeutique	Attaque spécifique de l'antigène (antituberculeux) immunodépresseurs (corticoïdes ou autres).

CONCLUSIONS

Cette revue rapide des conceptions immunologiques actuelles de certaines bronchopneumopathies est faite à partir d'éléments bibliographiques récents et de la modeste expérience acquise au cours de mes études et notamment pendant les stages dans les services de M. Turiaf et de M. Marland.

Après avoir rappelé la classification de Gell et Coombs qui dégage quatre groupes d'hypersensibilité, une ébauche des mécanismes physiopathologiques est entreprise :

Le type I, hypersensibilité immédiate, se caractérise par le contact des immunoglobulines E, fixées sur les mastocytes de la muqueuse respiratoire, avec l'allergène inhalé ou circulant; ce contact va provoquer une libération de substances actives qui provoquent bronchospasme, oedème et formation de mucus bronchique.

En clinique il correspond à la crise d'asthme typique, à l'allergie naso-sinusienne et laryngo-trachéale.

Le type II, essentiellement étudié en pathologie hématologique, correspond à la réaction cytotoxique; l'anticorps circulant se lie à l'antigène fixé sur la cellule et provoque l'agglutination de celle-ci. Le syndrome de Goodpasture est souvent cité comme exemple clinique.

Le type III, hypersensibilité semi-retardée, est illustré par le phénomène d'Arthus qui est défini par une réaction semi-retardée d'un organisme préalablement sensibilisé; au moment des contacts répétés et après un délai de quelques heures peuvent survenir des réactions de l'organe-cible. La présence d'une quantité variable d'antigènes est capable de provoquer des dépôts intra-vasculaires de complexes immuns.

L'agrégation plaquettaire en est un premier mécanisme tandis que les polynucléaires ayant traversé la paroi vont contribuer à l'extension de l'inflammation.

De nombreuses maladies récemment mises en évidence illustrent ce phénomène : le poumon de fermier (Pepys) en est le type; la liste des maladies par inhalation d'antigènes organiques ne cesse de s'allonger. Chacune d'elles est provoquée par un antigène dont la mise en évidence par la sérologie est souvent possible.

Parmi les complications de l'asthme, la dyspnée permanente et l'état de mal semblent relever d'un mécanisme d'hypersensibilité semi-retardée (poussières organiques, antigènes mycosiques ou parasitaires). L'intérêt de ces notions réside dans la possibilité de supprimer la répétition des contacts : ainsi la modification de l'environnement, une thérapeutique antifungique et antibiotique sont justifiées et aident au traitement de ces formes cliniques de l'asthme.
Par ailleurs ces manifestations peuvent être liées à une hypersensibilité retardée (type IV) dans "l'asthme microbien".

Le type IV, hypersensibilité retardée se définit par une réponse tardive à l'antigène; la tuberculose en est le meilleur exemple. Les lymphocytes et les macrophages entourent normalement les tubercules dans lesquels la multiplication des bacilles est ralentie. Si la quantité d'antigène est suffisante pour provoquer une nécrose, le caséum apparaît et fournit un excellent milieu de culture pour la croissance des B.K. La réaction aux tests tuberculiniques donne un aperçu sur la présence des tubercules ou de caséum.

La sarcoïdose dont la nosologie n'est pas établie semble devoir alimenter de passionnants débats entre les partisans d'une maladie bien définie (Turiaf, Siltzbach) et ceux pour qui l'unicité reste à démontrer. Les études immunologiques n'ont pas apporté d'éléments nouveaux en dehors de la fréquente négativation des tests tuberculiniques.

Les explications des maladies auto-immunes d'expression pulmonaire n'ont rien apporté de précis. La pan-artérite, le lupus autant que la sclérodermie ou le poumon rhumatoïde ne peuvent être valablement classés.

B I B L I O G R A P H I E

- CHAPITRE I -

(1) ARTHUS M. - De l'anaphylaxie à l'immunité, 1 vol. Paris 1921, Masson 1921

(2) BENNICH H.H.,JOHANSON S.G.O. - Studies on a new class of human immunoglobulins II. Chimical ans physical properties in J. Killander, gamma globulins structures and Central of biosynthesie. 1 vol. New-York 1967 - Interscience pub. p. 199

(3) BUTIN P. - Données actuelles sur les immunoglobulines. Rev. Française d'allergie 1969,9,211.

(4) COCA A.F.,COOKE - On the classification of the phenomena of hypersensitiviteness XIII.A study of atopic reagines. J. Immunologic. 1923,8,163.

(5) DAGUET G.L. - Le phénomène d'Arthus. in éléments d'immunologie médicale. 1 vol. Paris 1967. Flammarion p. 140

(6) GELL P.G.H.,COOMBS R.R.A. - Clinical aspects of immunology. 2 édit. Oxford. Blackwell scientific publication, 1964.

(7) HAVEZ, VOISIN C. - Processus fondamentaux de l'appareil pulmonaire vis-à-vis des nuisances. Lille Médical, Nov. 1971, 16,9,1217,31.

(8) ISHIZAKA K.,ISHIZAKA T.,HANBROOK - Physicochemical properties of reaginic antibody v. correlation of reaginic E. antibody. J. allergy 1967,39,254.

(9) MEDAWAR M. - Immunological tolerance. Science 1961,133,303.

(10) MIHAESCO C. - Structures des immunoglobulines. Pathologie et biologie, 1967,15,835

(11) MOULIAS R., BERTHAUX P. - Les populations cellulaires responsables des réponses immunitaires. Rev. Praticien 1971,21,6.

(12) MOULIAS R., BERTHAUX P. - L'antigénicité. Rev. Praticien 1971,21,797.

(13) OWEN P. - Immunologic consequences of vascular anastomoses between bovines twins.
Science 1945,102,400

(14) RENOUX M. - Tolérance immunitaire -
Rev. Praticien 1971,21,903.

(15) SELIGMANN M. KLEIN M. - Structure et activité biologique des immunoglobulines.
Rev. Praticien 1971,21,883

(16) VOISIN C., WATTEL M. - Macrophages alvéolaires et nuisances.
Lille médical 1971,16,9,1226,30.

(17) WOLFROMM R.,CHARPIN J.,HERMANN D. - Allergie, Paris 1970
Flammarion 67p.

- CHAPITRE II -

(18) BOURDIAL J., CHAPPY C. - L'allergie naso-sinusienne
Paris 1970. Encyclopédie med. chir. 20360 A 10.

(19) BOURGEOIS P. - Maladies de l'appareil respiratoire;
Paris 1961, Flammarion médico-chirurgical.

(20) COCA A.F.,COOKE R.A. - of chapitre I n° (4)

(21) CHARPIN J., BOUTIN - La maladie asthmatique.
Revue Praticien, 1969,19,8.

(22) FREOUR P. - Asthme, évolution des idées et pathogénies.
Rev. Praticien 1969,19,8.

(23) HINSON KFW - Bronchopulmonary aspergillosis; a review and
a report of eight new cases.
Thorax 1952,7,317,33.

(24) ISHIZAKA K.,ISHIZAKA T. - cf. chapitre I n° (8).

(25) JOHANSON SJ.-IgE. in allergic diseases.
in Proc. Roy. Soc. Med. 1969,62,975,6.

(26) KY J., HALPERN M. - La transformation lymphoblastique in vitro
des lymphocytes sanguins appliquée à l'étude
de l'allergie microbienne.
Presse médicale 1966,74,1119.

(27) MOLINA CL. - Place de l'immunologie dans le diagnostic et
le traitement des maladies pulmonaires.
Poumon coeur 1968,24,263,7.

(28) MOVAT HZ. - Cellular and hormonal mechanism in anaphilaxis
and allergy. New-York 1969, Karger édit. Bâle.

(29) PASTEUR VALLERY RADOT, LAROCHE CL.,MILLIEZ P. et coll. -
Importance comparée du facteur allergique et
des autres facteurs dans l'asthme.
Semaine des hôp. Paris 1956,32,4095.

(30) PRAUSNITZ, KUNSTNER - Studien über die Uberempfindlichtkeit.
Zentralblatt. Bakt.1921,86,160.

(31) PORTIER P., RICHETCH. - De l'action anaphylactique de
certains virus.
C.R. Soc.Biol. 1902,54,70.

(32) RENOUX M. de MONTIS G. - Place des IgE et des anticorps préci-
pitants dans l'hypersensibilité humorale.
Rev. Praticien 1971,21,333,7 .

(33) SORS C. - Conceptions actuelles de la maladie asthmatique
et conséquences thérapeutiques.
Entretiens de Bichat, Paris 1972.

(34) TURIAF J., MARLAND P. PETIT C. TABART J. - L'asthme professionnel des professions médicales et apparentées. Poumon - Coeur 1966,22,475-495.

(35) TURIAF J., MARLAND P. - L'asthme professionnel. J. franç. méd. chir. Thoraç. 1961,15,19-45.

(36) TURIAF J. - L'asthme professionnel. Presse médicale 1959,67,203-6.

(37) WOLFROMM R. et coll.- cf. chapitre I n° (17).

(38) PASTEUR VALLERY RADOT, WOLFROMM R., CHARPIN, HALPERN - Les maladies allergiques. Paris 1970, Flammarion coll. Médico-chirurgicale 303 à 404.

- CHAPITRE III -

(39) AIACHE JM., FONCK, MOLINA et coll. - Etude ultrastructurale et identification de quelques actinomycètes thermophiles en pathologie humaine.
Soc. franç. Mycologie méd. Juin 1970,Poitiers.

(40) ANTWEILER J. - Recherche récente sur la byssinose.
Arch. méd. chir. Normande 1963,133,911-24.

(41) ARTHUS - Injection répétée de sérums de cheval chez le lapin.
Cr. Soc.Biol. 1903,55,817.

(42) BASSET JF., LACROM et DECROIX - Etude ultrastructurale d'une biopsie pulmonaire au cours d'une maladie des éleveurs d'oiseaux.
Presse médicale 1970,78,15,699-703.

(43) BIGUET J., VOISIN C. - Affections respiratoires secondaires à l'inhalation de spores fongiques et pneumopathies par hypersensibilité de type III.
Lille médical 1971,16,9,1246-57.

(44) CERNIEZ-RIEUX et coll. - Bronchopneumopathies professionnelles
Paris 1961, Masson édit. 490p.

(45) CHARPIN J. - Etude allergologique chez les travailleurs de farine.
Rev. franç. d'allergologie 1964,4,69-75 .

(46) CERNIEZ-RIEUX CH., BIGUET J., VOISIN C., CAPRON A. et coll. Diagnostic des aspergilloses bronchopulmonaires par immunoélectrophorèse.
J. franç. méd. thorac. 1963,17,663-76.

(47) CHRETIEN J. - Maladies pulmonaires provoquées par inhalation d'antigènes organiques;
in acquisitions médicales récentes, 1 vol.1969 expan. scient. Sandoz édit.

(48) COURY CH., THIBAULT J. - Actualité en pneumo-phtisiologie en 1970-71.
Rev. Praticien 1972,22,3,294-98.

(49) FETISOVA CH. - Propriétés allergisantes des poussières dans les filatures de coton.
G. Tr. profess. Zahd. 1970,14,5,19-22.

(50) GAULTIER M. et coll. - Crise d'asthme à la gomme arabique.
Arch. médicale profess. 1960,21.

(51) HUMPHREY JH. - Release of histamine and 5 OH tryptamine from platelets by antigen-antibody reactions.
J. Physiology 1958,128,9,27.

(52) LEBRIS-GONIGSBERG Mme - La maladie des éleveurs d'oiseaux. Thèse doct. méd. Clermont 1969.

(53) MARCHAND et DEQUIOT - Bronchopneumopathies professionnelles non silicotiques et pollution industrielle. Lille médical 1971,16,9.

(54) MARCHAND, FURON, CABAL - Bronchopneumopathies par allergènes. Paris 1971 Encyclop. Méd. chirurgicale 235 G10.

(55) MARLAND P. - Le poumon des travailleurs agricoles. Poumon-coeur 1965,21,209-22

(56) MOLINA CL. - Pneumopathies professionnelles d'origine végétale. Rev. Praticien Paris 1967,17,3645.

(57) MOLINA CL. - Poumon et oiseaux. Rev. Praticien 1971,3,383-99.

(58) MOLINA CL. - Diagnostic immunologique des pneumopathies professionnelles d'origine végétale. Poumon-Coeur 1968,24,319-25.

(59) MOLINA CL. - Problèmes biologiques posés par les pneumopathies à précipitines. Méd. Hygiène 1971,946,47-50.

(60) MOLINA CL. - Maladies des éleveurs d'oiseaux. Presse médicale 1969,77,19,711-14.

(61) PEPYS J. - Possible role of precipitins organist aspergillus fumigatus. Americ. Rev. respir.Dis. 1964,90,465-67.

(62) PEPYS J., JENKINS - Precipitin's test in farmers lung. Thorax 1965,20,21-25.

(63) PEPYS J. - Réactions pulmonaires dues à l'inhalation d'antigènes organiques. Poumon-coeur 1966,22,241.

(64) PEPYS J. et coll. - Etudes immunologiques des pneumoconioses provoquées par des poussières végétales. in L'antigénicité (Bussard) Paris 1963 Flammarion édit.

(65) POLICARD ET GABY - L'appareil bronchopulmonaire. Structures et mécanismes à l'état pathologique et normal. Paris 1971, 283-96. Masson édit.

(66) RENOUX G. et de MONTIS - Place des ig.E et des anticorps précipitants dans l'hypersensibilité humorale. Rev. Praticien 1971, 21, 3337.

(67) TACQUET et DEWULDER - Appareil respiratoire et nuisance professionnelles Lille médical 1971,16,9,1226-30.

(68) TURIAF J., BASSET JF. - Infiltrats pulmonaires avec éosinophilie contemporaine.
Paris in Encyclop. med. chir. (6003v10).

(69) TURIAF J., MARLAND P., JEANJEAN - Infiltrats pulmonaires chroniques à cellules éosinophiles de l'asthmatique.
J. franç. méd. chir.thorac. 1956,10.

(70) TURIAF J., BASSET JF - Eosinophilie sanguine et infiltrat pulmonaire associé.
Rev. tuberculose 1959,23,800.

(71) TURIAF J. - Données immunologiques sur les bronchopneumopathies.
Cours de la chaire de path. respiratoire.
Bichat 1972 (non publié).

- CHAPITRE IV -

(72) BLOOM, BENNET - Delayed hypersensitivy in vitro; the mecanism of inhibition by antigen of cells migratio. Fed. Proc. 1966,25,355.

(73) BRUN J., PERRIN FAYOLLE M. - Allergie tuberculinique et B.C.G. dans la sarcoïdose. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris 1964,115,599.

(74) CHARPIN J., AUBERT J. et coll. - L'allergie. Sciences médicales 1971,2,453.

(75) COURY CH., SAITIEL JC. - Accidents liés au traitement par les immunodépresseurs. Rev. Praticien 1972,22,2,316-24.

(76) DENOIX P. - Cancer. Paris 1972, Flammarion édit. 38p.

(77) ISRAEL HL., SONES M. - Immunologic defect in patients recovered from sarcoïdosis. Act. Méd. Scand. 1964 Suppl. 495,40.

(78) LAWRENCE HS. - Some biological and immunological properties of transferfacta in CIBA fundation Symposium on cellular aspects immunity. Londres 1960, Churchill édit.

(79) LE LIRZIN - Biologie de la tuberculose. in Maladies de l'appareil respiratoire p. 271 par Israel-Asselain 1972 Paris Flammarion édit.

(80) MAC COMBS RP. - New England J. Méd. 1972,286,22,1186 et 23,1245.

(81) QUIN EL., BUNCH DC.,YAGLE EM. - The mumps skintest and complement fixation test as diagnostic aid in sarcoïdosis. J. invest. derm. 1955,24,295.

(82) RUDDLER et WAKSMANN - Cytotoxic effect of lymphocytes antigen interaction in delayed hypersensitivy. Science 1967,1571-1660.

(83) SALTIER J. - Etudes des données immunologiques dans la sarcoïdose. Thèse doct. méd. Paris 1970.

(84) SILTZBACH LE. - Test de Kveim dans la sarcoïdose. Americ. J. Med. 1961,30,495.

(85) SILTZBACH LE. - Currents thoughts on the epidemiology and étiology of sarcoïdosis. Americ. J. Med. 1965,39,361-68.

(86) SONES M., ISRAEL HL. - Altered immunologic reactions in sarcoïdosis.
Ann. int. med. 1962,56,549.

(87) TURIAF J., BATTESTI JP., MENAULT Melle - Anergie tuberculinique, test de Kveim et immunoglobulines sériques dans la sarcoïdose.
Poumon, 1968,24,625.

(88) TURIAF J., BATTESTI JP. - Recherches sur les manifestations immunologiques de la sarcoïdose.
Ann. Med. int. 1970,121,117-136.

- CHAPITRE V -

(89) AIACHE JM - Acquisitions récentes sur les extraits d'allergènes.
Enseignement d'allergologie. Fac. Clermont 1970 (non publié).

(90) CHARPIN J., GAYRAUD P., ORLANO JB - Un nouveau traitement de l'asthme allergique : le disodium chromoglycate.
Immex 1971 (1225-31).

(91) KY N.T., HALPERN BN. et coll. - La transformation lymphoblastique in vitro des lymphocytes sanguins appliquée à l'allergie microbienne.
Presse méd. 1966, 74,1119.

(92) MOLINA CL. - Maladies pulmonaires et anticorps.
Enseignement d'allergologie .
Fac. Clermont 1971 (non publié)

(93) PEPYS J. - Réactions pulmonaires dûes à l'inhalation d'antigènes organiques.
Poumon-coeur 1966,22,241.

(94) SHELLEY WB. - Adventures vith the basophil.
J. investig. dermat. 1962,39,277.

(95) TURIAF J. - Le traitement des asthmes graves.
Les Assises de médecine 1957,12,97.

Vu, le Directeur de l'U.E.R. X. BICHAT
Professeur J. BAUMANN

Le Président de Thèse,
J. TURIAF

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris,